

中性粒细胞与淋巴细胞比值在肝细胞癌预后中的应用现状

王洪雨 范文哲 姚望 李家平

中山大学附属第一医院肿瘤介入科, 广州 510080

通信作者: 李家平, Email: jiapingli_2019@163.com

【摘要】 中性粒细胞-淋巴细胞比值(NLR)可以反映机体的系统炎症状态。越来越多的研究表明 NLR 在多种恶性肿瘤中具有一定的预后价值。在肝癌的治疗中, 基于 NLR 构建的预后模型较常规分期系统显示出更大的预后效能。由于肝癌的异质性, 在不同的研究中 NLR 的预后效能差别不一, 而且单纯使用基线 NLR 评估预后也有一定的局限性。为了了解 NLR 的临床实用价值, 笔者对 NLR 在肝癌预后中的临床应用现状综述如下。

【关键词】 癌, 肝细胞; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 预后

基金项目: 国家自然科学基金(81671797); 广东省重大科技项目(2017B030308006); 广州市重大科技攻关计划项目(201704020144)

DOI:10.3760/cma.j.cn 112137-20200101-00003

肝细胞癌(HCC)是我国非常常见的恶性肿瘤。HCC 患者的预后受到多种因素的影响, 如体力状况、肝功能和肿瘤特征等。众所周知, 慢性炎症与肿瘤发生、发展密切相关。系统炎症可以通过多种生物标志物, 如 C 反应蛋白(CRP)、白蛋白及其组成的格拉斯哥预后评分系统(GPS)或改良的 GPS(mGPS), 以及中性粒细胞-淋巴细胞比值(NLR)、血小板-淋巴细胞比值(PLR)、淋巴细胞-单核细胞比值(LMR)、系统性免疫性炎症指数(SII)、预后指数(PI)和预后营养指数(PNI)等来评估。大量研究表明它们与 HCC 患者的生存预后显著相关^[1], 其中 NLR 是评估最多的炎症指标, 它被广泛应用于评估多种肿瘤的预后^[2]。然而在不同的研究中, NLR 的预后效能差别不一, 为了了解 NLR 在 HCC 中的预后价值, 现综述如下。

一、NLR 与系统性炎症和肿瘤免疫的关系

外周血 NLR 反映了 HCC 患者的系统炎症状态。系统炎症与体能下降、营养不良、厌食、肌肉萎缩、疼痛等恶病质症状相关^[3], 还与较差的肿瘤分期、侵袭性生物特征等相关^[4]。肿瘤组织分泌的粒细胞集落刺激因子诱导骨髓产生并释放中性粒细胞入血, 并通过多种免疫抑制途径促进肿瘤进展^[5]。中性粒细胞增加从而导致血管内皮生长因子、金属蛋白酶 9 的分泌增多, 可以促进血管生成和肿瘤生长, 可以降解细胞外基质和促进肿瘤转移, 以及导致基因不稳定性和促进肿瘤进化^[6]。炎症反应促进肿瘤组织周围中性粒细胞浸润增多, 而且 PD-L1⁺中性粒细胞与 PD-1⁺T 淋巴细胞比值升高与较差的无病生存期(DFS)明显相关^[7]。因此, 外周血 NLR 水平不仅反映了机体的炎症状态, 一定程度上

也反映了肿瘤相关的局部炎症反应^[8]。在结直肠癌的研究中发现, 系统炎症状态与肿瘤组织中 CD3⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞浸润密度明显相关^[9]。Choi 等^[10]还发现, 术前 NLR 与胃癌组织中 CD4⁺T 细胞的浸润密度呈负性相关, 且 NLR 较高的患者生存预后较差。

二、NLR 在不同治疗方法中的预后分析

NLR 的预后价值在不同恶性肿瘤以及不同治疗方案中均得到了较为一致的证实^[2]。大量研究也表明 NLR 在肝癌切除术、肝移植术、肝动脉化疗栓塞术(TACE)、局部消融以及系统治疗中均展现出较好的预后性能。

1. 外科治疗: 外科切除术是早期 HCC 的首选治疗策略, 然而术后 5 年肿瘤复发转移率仍高达 40%~70%。术前对患者进行危险分层或早期预测肿瘤复发率将有助于制定合理的治疗策略。一个纳入了 17 项研究的荟萃分析显示, 术前升高的 NLR 与总生存期(OS)、无复发生存期(RFS)和 DFS 均密切相关^[11], 基于 NLR 构建的生存列线图也比现有分期系统(BCLC 分期和 AJCC 分期)表现出更好的预后性能^[12]。Wang 等^[13]分析了 243 例接受外科切除的 HCC 患者, 结果显示术前较高的 NLR、PLR 和 PNI 均提示预后较差, 其中 NLR 为独立预后因素, 而且 NLR 与肿瘤组织中 PD-L1 的表达水平也明显相关, 这可能意味着系统炎症与 PD-L1 高表达介导的免疫抑制有关。还有研究发现, 对于甲胎蛋白阴性的 HCC 患者手术前后 NLR 的变化可能是一个潜在的疗效监测指标^[14]。在肝移植的研究中, 术前 NLR<4 的患者 RFS 和 OS 均明显优于 NLR≥4 的患者, 他们认为 NLR 可作为米兰标准筛选肝移植候选人的有效联合指标^[15]。一个纳入了

13 项研究的荟萃分析证实术前 NLR 不仅是 HCC 肝移植术后 OS、RFS 和 DFS 的独立预后因素,而且还与血管侵犯和米兰标准明显相关^[16]。

2. 介入治疗:大部分 HCC 患者临床确诊时已进入中晚期,TACE 和消融术是治疗中晚期 HCC 的重要方法。在 1 697 例 HCC 患者 TACE 治疗的研究中,基于 NLR 构建的预后模型(SNAVCORN)比既往预后模型均有更高的预测准确性^[17]。多个外周炎症指标(NLR、PLR、PNI、mGPS 和 PI)和分期系统[TNM 分期、BCLC 分期、意大利肝癌项目评分系统(CLIP)]的单因素分析显示均有预后价值,而多因素分析显示只有 NLR 为独立预后因素^[18]。在放射性钇-90 微球的 TACE 研究中,升高的 NLR 与较差的 PFS 或 OS 也明显相关^[19]。在射频消融(RFA)治疗早期和晚期 HCC 的研究中,术前 NLR 均为 OS 的独立预后因素^[20-21]。另一项 RFA 治疗小肝癌的研究显示,术后 NLR 的变化是 RFS 和 OS 的独立预后因素,而术前 NLR 只有在 OS 的单因素分析中有统计差异^[22]。在 TACE 联合微波消融治疗的研究中,多因素分析显示术后 NLR 和 CLIP 的变化,以及肿瘤客观缓解率均是 OS 的独立预后因素^[23]。局部消融治疗后释放的肿瘤坏死物质可以发挥原位疫苗的作用^[24],RFA 术后外周血肿瘤抗原特异性 CD8⁺T 细胞数量增加,意味着术后抗肿瘤免疫的激活^[25]。TACE 或冷冻消融术后外周血淋巴细胞亚群的变化与肿瘤应答和预后生存明显相关^[26-27],意味着 NLR 的预后价值可以从治疗后机体的免疫功能的变化的角度进行解释。

3. 系统治疗:索拉非尼是治疗晚期肝癌的一线靶向药物,相关的药物不良反应,如手足综合征、腹泻、高血压等提示治疗有效^[28]。一项纳入 827 例索拉非尼或安慰剂治疗中晚期 HCC 的前瞻性数据显示,升高的 NLR 与较差的 OS 显著相关^[29]。另有研究也证实,基线 NLR 是索拉非尼治疗中晚期 HCC 患者 OS 的独立预后因素^[30-31],他们认为 NLR 是评估预后有效且简便的预后指标。

免疫检查点抑制剂是当前免疫治疗的临床研究热点,然而目前还没有一个简便、有效的筛选潜在获益患者的方法。循环免疫细胞或肿瘤组织 PD-L1 的表达,或基因突变负荷等是潜在的预测指标,而在不同肿瘤类型和治疗方案中其预测价值仍存在争议。在黑色素瘤、小细胞肺癌的免疫治疗中,升高的 NLR 也提示治疗无效或预后较差^[32-33]。目前尚缺乏关于 NLR 评估 HCC 免疫治疗的相关研究,未来值得进一步验证与探讨。

三、不同研究中 NLR 的阈值差别不一

由于 HCC 患者的异质性较大,以及不同研究中样本量的差异,导致 NLR 的阈值差别不一。不同肿瘤类型、临床分期以及合并的基础疾病的不同,均影响患者的 NLR 水平,并可能影响 NLR 的分组阈值。在不同 TNM 分期的 HCC 患者中,NLR(<2.8 比 ≥2.8)在 I 期患者中具有较好的预后性能,而在 II、III 期患者中未显示出有效的预后价值^[34]。另有研究认为,NLR 在终末期肿瘤患者中可能具有更好的预后价值^[35]。在很多研究中,根据生存结局通过 ROC 曲线确定

NLR 的最佳阈值,这可能高估了 NLR 的预后效能^[11]。考虑到 NLR 与 HBV 感染、肿瘤大小、血管侵犯以及 BCLC 分期或米兰标准之间显著的相关性^[11,16,36],其预后价值有时难以解释。

四、NLR 的动态变化与生存预后

NLR 的变化可能反映了治疗因素对全身炎症和局部免疫功能的影响。目前尚缺乏公认的 NLR 的最佳阈值,但我们认为,对于患者个体而言,监测 NLR 的动态变化可能更有临床意义。在结肠癌的外科治疗中,根据手术前后 NLR 的大小和变化将其分为 4 组(低-低,高-低,低-高,高-高),多因素生存分析显示 NLR 的变化是有效的独立预后因素,4 个组的危险比依次增大,意味着术后炎症程度加重的患者预后最差^[37]。只有少数研究评估了 HCC 治疗前后 NLR 变化的预后价值。Dai 等^[38]发现 HCC 切除术后 4~8 周、3~6 个月的 NLR 是 DFS 和 OS 的独立预后因素,而且术后 3~6 个月 NLR 的变化(无变化比升高 25%)也是 DFS 的独立预后因素。在小肝癌 RFA 的研究中,单因素生存分析显示术前 NLR 有统计学差异,而多因素分析显示术后 1 个月 NLR 的变化是 PFS 和 OS 的独立预后因素,但不包括术前 NLR^[22]。在一项索拉非尼治疗中晚期 HCC 的研究中也发现,治疗后 NLR 的变化(降低比不降低),而不是基线 NLR (<2.3 比 ≥2.3),是 PFS 和 OS 的独立预后因素^[39]。

五、NLR 与其他炎症指标的比较和联合应用

当 NLR 与其他炎症指(GPS、mGPS、PLR、LMR、SII、PI、PNI 等)同时进行预后分析时,NLR 并不总是有效的预后因素。一个前瞻性研究显示 GPS 是 HCC 患者切除术后 OS 的独立预后因素,且术后不同时点的 GPS 的预后效能均优于其他炎症指标^[40]。Huang 等^[41]研究发现,术前 PNI 和 SII 是早期 HCC 术后复发和 OS 的独立预后因素。还有研究发现,LMR 的预后效能优于 NLR 和 PLR,而且 NLR 和 LMR 的联合指标在 HCC 的外科治疗中具有更好的预后价值^[42]。HCC 患者的异质性影响了 NLR 预后价值的可靠性,而 NLR 与其他炎症指标联合使用时有助于提高它们的预后效能。在肝癌的 TACE 治疗中,NLR-PLR 或 NLR-PNI 复合指标的预后性能优于 NLR 或 PLR 的单独使用^[43-44]。Liu 等^[45]认为天冬氨酸转氨酶-丙氨酸转氨酶比值反映了肝硬化程度,因此两者联合应用的预后效能优于单独使用 NLR。

六、小结与展望

NLR 反映了机体的系统炎症,是一个廉价、有效的预后指标。在 HCC 的各种治疗中,术前较高的 NLR 往往提示预后不良,而且治疗前后 NLR 的变化或 NLR 与其他炎症指标的联合应用具有更好的预后价值。因此 NLR 对 HCC 患者治疗策略的制定和预后评价具有一定的临床意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Zheng J, Cai J, Li H, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and

- platelet to lymphocyte ratio as prognostic predictors for hepatocellular carcinoma patients with various treatments: a meta-analysis and systematic review[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017,44(3):967-981. DOI: 10.1159/000485396.
- [2] Guthrie GJK, Charles KA, Roxburgh C, et al. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: Experience in patients with cancer[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2013, 88(1):218-230. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2013.03.010.
- [3] Argilés JM, López-Soriano FJ, Busquets S. Mediators of cachexia in cancer patients[J]. *Nutrition*, 2019,66:11-15. DOI: 10.1016/j.nut.2019.03.012.
- [4] Shinko D, Diakos CI, Clarke SJ, et al. Cancer-related systemic inflammation: the challenges and therapeutic opportunities for personalized medicine[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017,102(4): 599-610. DOI: 10.1002/cpt.789.
- [5] Li W, Zhang X, Chen Y, et al. G-CSF is a key modulator of MDSC and could be a potential therapeutic target in colitis-associated colorectal cancers[J]. *Protein Cell*, 2016,7(2): 130-140. DOI: 10.1007/s13238-015-0237-2.
- [6] Bausch D, Pausch T, Krauss T, et al. Neutrophil granulocyte derived MMP-9 is a VEGF independent functional component of the angiogenic switch in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Angiogenesis*, 2011, 14(3): 235-243. DOI: 10.1007 / s10456-011-9207-3.
- [7] He G, Zhang H, Zhou J, et al. Peritumoral neutrophils negatively regulate adaptive immunity via the PD-L1/PD-1 signalling pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*,2015,34:141. DOI: 10.1186/s13046-015-0256-0.
- [8] Zhang Y, Ma C, Wang M, et al. Prognostic significance of immune cells in the tumor microenvironment and peripheral blood of gallbladder carcinoma patients[J]. *Clin Transl Oncol*, 2017,19(4):477-488. DOI: 10.1007/s12094-016-1553-6.
- [9] Park JH, van Wyk H, Roxburgh C, et al. Tumour invasiveness, the local and systemic environment and the basis of staging systems in colorectal cancer[J]. *Br J Cancer*, 2017,116(11): 1444-1450. DOI: 10.1038/bjc.2017.108.
- [10] Choi Y, Kim JW, Nam KH, et al. Systemic inflammation is associated with the density of immune cells in the tumor microenvironment of gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20(4):602-611. DOI: 10.1007/s10120-016-0642-0.
- [11] Wang Y, Peng C, Cheng Z, et al. The prognostic significance of preoperative neutrophil-lymphocyte ratio in patients with hepatocellular carcinoma receiving hepatectomy: A systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Surg*, 2018,55:73-80. DOI: 10.1016/j.ijssu.2018.05.022.
- [12] Wang Y, Sun K, Shen J, et al. Novel prognostic nomograms based on inflammation-related markers for patients with hepatocellular carcinoma underwent hepatectomy[J]. *Cancer Res Treat*, 2019,4(51):1464-1478. DOI: 10.4143/crt.2018.657.
- [13] Wang Q, Blank S, Fiel MI, et al. The severity of liver fibrosis influences the prognostic value of inflammation-based scores in hepatitis B-associated hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22 (Suppl 3): 1125-1132. DOI: 10.1245 / s10434-015-4598-9.
- [14] Shiraki T, Ishizuka M, Kubota K, et al. An elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts a poor postoperative survival in primary hepatocellular carcinoma patients with a normal preoperative serum level of alpha-fetoprotein[J]. *Surg Today*, 2019,49(8):661-669. DOI: 10.1007/s00595-019-01781-1.
- [15] Motomura T, Shirabe K, Mano Y, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio reflects hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation via inflammatory microenvironment[J]. *J Hepatol*, 2013,58(1):58-64. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.08.017.
- [16] Xu ZG, Ye CJ, Liu LX, et al. The pretransplant neutrophil-lymphocyte ratio as a new prognostic predictor after liver transplantation for hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Biomark Med*, 2018, 12(2):189-199. DOI: 10.2217/bmm-2017-0307
- [17] Chon YE, Park H, Hyun HK, et al. Development of a new nomogram including neutrophil-to-lymphocyte ratio to predict survival in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11 (4): 509. DOI: 10.3390/cancers11040509.
- [18] He CB, Lin XJ. Inflammation scores predict the survival of patients with hepatocellular carcinoma who were treated with transarterial chemoembolization and recombinant human type-5 adenovirus H101[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e174769. DOI: 10.1371/journal.pone.0174769.
- [19] Sukato DC, Tohme S, Chalhoub D, et al. The prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with radioembolization[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2015, 26(6): 816-824. DOI: 10.1016 / j. jvir.2015.01.038.
- [20] Chu MO, Shen C, Chang T, et al. Pretreatment inflammation-based markers predict survival outcomes in patients with early stage hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 16611. DOI: 10.1038/s41598-018-34543-z.
- [21] Tan W, Sun W, Li X, et al. Preablation neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent prognostic factor in locally advanced hepatocellular carcinoma patients following radiofrequency ablation[J]. *J Cancer Res Ther*, 2018, 14(1):84-89. DOI: 10.4103/jcr.t.JCRT_835_17.
- [22] Dan J, Zhang Y, Peng Z, et al. Postoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio change predicts survival of patients with small hepatocellular carcinoma undergoing radiofrequency ablation[J]. *PLoS One*, 2013,8(3):e58184. DOI: 10.1371/journal.pone.0058184.
- [23] Long J, Zheng J, Sun B, et al. Microwave ablation of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis after transarterial chemoembolization: a prospective study[J]. *Hepatol Int*, 2016, 10(1): 175-184. DOI: 10.1007 / s12072-015-9673-6.
- [24] Zhang Y, Deng J, Feng J, et al. Enhancement of antitumor vaccine in ablated hepatocellular carcinoma by high-intensity focused ultrasound[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(28): 3584-3591. DOI: 10.3748/wjg.v16.i28.3584.
- [25] Mizukoshi E, Yamashita T, Arai K, et al. Enhancement of tumor-associated antigen-specific T cell responses by radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2013,57(4):1448-1457. DOI: 10.1002/hep.26153.
- [26] Huang M, Wang X, Bin H. Effect of transcatheter arterial chemoembolization combined with argon-helium cryosurgery system on the changes of NK cells and T cell subsets in peripheral blood of hepatocellular carcinoma patients[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 73(3): 787-792. DOI: 10.1007 / s12013-015-0699-0.
- [27] Liao J, Xiao J, Zhou Y, et al. Effect of transcatheter arterial chemoembolization on cellular immune function and regulatory T cells in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(4): 6065-6071. DOI: 10.3892 / mmr.2015.4171.

- [28] Abdel-Rahman O, Lamarca A. Development of sorafenib-related side effects in patients diagnosed with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib: a systematic-review and meta-analysis of the impact on survival [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017,11(1):75-83. DOI: 10.1080/17474124.2017.1264874.
- [29] Bruix J, Cheng A, Meinhardt G, et al. Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: Analysis of two phase III studies[J]. *J Hepatol*, 2017,67(5):999-1008. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.06.026.
- [30] Lue A, Serrano MT, Bustamante FJ, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival in European patients with hepatocellular carcinoma administered sorafenib [J]. *Oncotarget*, 2017,8(61):103077-103086. DOI: 10.18632/oncotarget.21528.
- [31] Diaz-Beveridge R, Bruixola G, Lorente D, et al. An internally validated new clinical and inflammation-based prognostic score for patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib[J]. *Clin Transl Oncol*, 2018, 20(3): 322-329. DOI: 10.1007/s12094-017-1720-4.
- [32] Capone M, Giannarelli D, Mallardo D, et al. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and derived NLR could predict overall survival in patients with advanced melanoma treated with nivolumab[J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 74. DOI: 10.1186/s40425-018-0383-1.
- [33] Soyano A E, Dholaria B, Marin-Acevedo JA, et al. Peripheral blood biomarkers correlate with outcomes in advanced non-small cell lung Cancer patients treated with anti-PD-1 antibodies[J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 129. DOI: 10.1186/s40425-018-0447-2.
- [34] Okamura Y, Sugiura T, Ito T, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as an indicator of the malignant behaviour of hepatocellular carcinoma[J]. *Br J Surg*, 2016,103(7):891-898. DOI: 10.1002/bjs.10123.
- [35] Nakamura Y, Watanabe R, Katagiri M, et al. Neutrophil / lymphocyte ratio has a prognostic value for patients with terminal cancer[J]. *World J Surg Oncol*, 2016, 14: 148. DOI: 10.1186/s12957-016-0904-7.
- [36] Li P, Huang W, Wang F, et al. Nomograms based on inflammatory biomarkers for predicting tumor grade and micro-vascular invasion in stage I/II hepatocellular carcinoma[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(6): R20180464. DOI: 10.1042/BSR20180464.
- [37] Chan J, Diakos CI, Chan D, et al. A Longitudinal investigation of inflammatory markers in colorectal cancer patients perioperatively demonstrates benefit in serial remeasurement [J]. *Ann Surg*, 2018, 267(6): 1119-1125. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002251.
- [38] Dai T, Lin G, Deng M, et al. The prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio at different time points in patients with hepatocellular carcinoma receiving liver resection[J]. *Transl Cancer Res*, 2020, 9(2): 441-457. DOI: 10.21037/tcr.2019.11.29.
- [39] Hong YM, Yoon KT, Hwang TH, et al. Changes in the neutrophil-to-lymphocyte ratio predict the prognosis of patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 10(31): 1250-1255. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001405.
- [40] Kinoshita A, Onoda H, Imai N, et al. Comparison of the prognostic value of inflammation-based prognostic scores in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Br J cancer*, 2012, 107(6):988-993. DOI: 10.1038/bjc.2012.354.
- [41] Huang PY, Wang CC, Lin CC, et al. Predictive effects of inflammatory scores in patients with BCLC 0-A hepatocellular carcinoma after hepatectomy[J]. *J Clin Med*, 2019,8(10):1676. DOI: 10.3390/jcm8101676.
- [42] Yang T, Zhu J, Zhao L, et al. Lymphocyte to monocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio are superior inflammation-based predictors of recurrence in patients with hepatocellular carcinoma after hepatic resection[J]. *J Surg Oncol*, 2017, 115(6):718-728. DOI: 10.1002/jso.24549.
- [43] Liu C, Li L, Lu WS, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio plus prognostic nutritional index predicts the outcomes of patients with unresectable hepatocellular carcinoma after transarterial chemoembolization[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13873. DOI: 10.1038/s41598-017-13239-w.
- [44] He C, Zhang Y, Cai Z, et al. The prognostic and predictive value of the combination of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and the platelet-to-lymphocyte ratio in patients with hepatocellular carcinoma who receive transarterial chemoembolization therapy[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 1391-1400. DOI: 10.2147/CMAR.S190545.
- [45] Liu C, Jia BS, Zou BW, et al. Neutrophil-to-lymphocyte and aspartate-to-alanine aminotransferase ratios predict hepatocellular carcinoma prognosis after transarterial embolization[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(45): e8512. DOI: 10.1097/MD.00000000000008512.

(收稿日期:2020-1-1)

(本文编辑:李君)